

09/890021  
27.01.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE

JAPANESE GOVERNMENT

JPOO/150

REC'D 17 MAR 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 1月29日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第020894号

出 願 人

Applicant (s):

武田薬品工業株式会社

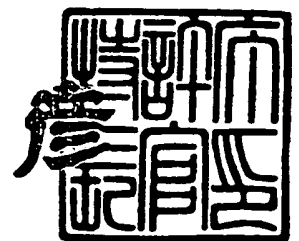
EKV

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆



出証番号 出証特2000-3011569

【書類名】 特許願  
【整理番号】 A99-0010  
【提出日】 平成11年 1月29日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 B30B 15/00  
C23C 14/00

A61K 9/20

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田薬品五月丘寮

【氏名】 福山 光

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市三和町2丁目1番1-613号

【氏名】 深田 公司

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市山田西2丁目9番A1-413号

【氏名】 田畑 哲朗

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区北江口1丁目5番2-201号

【氏名】 中村 悦治

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100077012

【弁理士】

【氏名又は名称】 岩谷 龍

【電話番号】 06-4796-1300

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066372

【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	明細書 1
【物件名】	図面 1
【物件名】	要約書 1
【プルーフの要否】	要

---

- (3) 酸性薬物が塩酸ピオグリタゾンである上記(2)の打錠用杵。
- (4) クロームドッペーNでコーティング処理した杵を具有する打錠機。
- (5) 上記(4)の打錠機を使用することを特徴とする錠剤の製造方法。
- (6) 錠剤が酸性薬物を含有する上記(5)の製造方法。
- (7) 酸性薬物が塩酸ピオグリタゾンである上記(6)の製造方法。
- (8) 上記(7)の製造方法によって製造された塩酸ピオグリタゾン含有錠剤等

に関する。

【0007】

本発明の打錠用杵の原料として用いられる母材は従来技術において、打錠用杵材として用いられるものはどのようなものでもよく、具体的には例えば、超硬合金、合金工具鋼、焼結合金など頻繁に繰り返される圧縮操作で容易に変形せず高い機械的高度を有するものであればどのようなものでもよく、より具体的には、SKS2、SKD、NHアロイ、SUS440Cなどが挙げられるが、SKS2が最も好ましい。

【0008】

さらに詳論すれば、鉄を95%、クロムを1%、タングステンを1.5%、炭素1%、ケイ素を0.35%、マンガンを0.8%、リンを0.03%、イオウを0.03%(%はいずれも重量比、以下も同じ)を含む合金工具鋼で製造したものSKS2、コバルトを36~53%、クロムを27~35%、タングステンを10~20%、炭素を2~3%含有する成分にタンタルとニオブの少なくともいずれか一方を0.2~5%加え、さらに所望によって鉄を1~5%、ケイ素を1~3%加え、必要な場合さらにニッケルを5%以下を加えたことを特徴とする焼結合金が好ましい。

【0009】

クロームドッペーNによるコーティングは自体公知の方法、例えば物理蒸着技術の一種であるスパッタリング法によって行うことができ、より具体的には例えば型技術第8巻第5号(1993年4月号)第70~78頁に記載された方法によって容易に行われる。

クロームドッペーNでコーティング処理は、打錠機の杵以外の部材、例えば臼

等の酸性薬剤と接触する他の部材に処理されてよく、より広義には、酸性薬剤と接触する製剤機械のあらゆる部材に対して行つてよく、該処理によって、耐腐食性や離型性に優れた部材、装置、機械を得ることができる。

#### 【0010】

本発明における錠剤は、医薬品に限らず、農薬、肥料、食品、プラスチック、セラミック、金属などを含む。

又、酸性薬物も同様に医薬用途のみならず、農薬、肥料、食品、プラスチック、セラミック、金属の分野で使用される酸性物質を含む。医薬用途の酸性薬物としては、具体的には塩酸ピオグリタゾン、塩酸マニジピン、塩酸デラプリル、塩酸フルスルチアミン、塩酸セフォチアムヘキセチル、塩酸チアミン、塩酸ヒドロキシジンなどが挙げられる。これら酸性薬物は自体公知の手段に従つて容易に製造される。

#### 【0011】

また、さらに、本発明における酸性薬物は例えば酸性薬物と中性薬物の混合物であつてよく、要するに本発明における酸性薬物は酸性を示す固形物質であればどのようなものでもよい。

#### 【0012】

錠剤はいわゆる錠剤の形状を有する物ならどのようなものでもよく、ペレット等を包含することは言うまでもない。

かかる錠剤を製造する場合、通常上記薬性薬物は賦形剤、滑沢剤、崩壊剤などと混合して打錠末となしこれを杵と臼で圧縮されて錠剤が製造される。このようにして得られる錠剤を常法に従つてさらに表面コーティングして製品としてもよい。また錠剤には必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加剤を配合することもできる。

#### 【0013】

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン（例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、小麦デンプンなど）、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴ

ム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

【0014】

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

【0015】

結合剤の好適な例としては、例えばデンプン、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

【0016】

崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0017】

打錠末中の酸性薬物の使用割合は、一概に言えず広範囲に渉る。具体的に約0.001~99.5%、より好ましくは約0.01~70%、最も好ましくは約0.1~50%程度である。

打錠圧は通常早く0.5~3.0トン/杵程度であり、好ましくは0.8~1.6トン/杵程度である。

臼の内径は通常は約3~13mm程度、好ましくは5~9mm程度である。臼の形状は円形でもよいし、オーバル、オブロングなど異形の場合もある。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を図面に基づき説明する。

図1は、本発明の実施形態の杵を用いた回転式打錠機の概略断面図である。図

1に示すように、この回転式打錠機(1)の回転盤(2)には、周方向に所定間隔をおいて複数の臼を配置してあり、この臼(3)内に臼孔(3a)を形成してある。

【0019】

この臼孔(3a)の上方には、上杵(4)を臼孔(3a)に対して上下動可能に上杵保持盤(5)に保持してある。また、臼孔(3a)の下方には下杵(6)を保持盤(7)に上下動可能に保持し、この下杵(6)の杵先を臼孔(3a)内に下方から突入させてある。

【0020】

上記上杵(4)の上方には、上杵(4)の上端に設けた頭部と接触するように上杵ガイドレール(8)を配置してあり、一方、下杵(6)の下方には、下杵(6)の下端に設けた頭部と接触するように下杵ガイドレール(9)を配置してある。そして、上記回転盤(2)と上杵保持盤(5)及び下杵保持盤(7)は同軸に回転駆動され、この回転により上杵(4)と下杵(6)はそれぞれ両ガイドレール(8・9)に案内されて所定位置で上下に駆動される。

上記上杵(4)と下杵(6)とは、いずれも合金工具鋼にクロームドッペーNコーティングを施してある。

【0021】

上記回転式打錠機では次の手順で錠剤が打錠される。

最初に、下杵ガイドレール(9)により下杵(6)が所定高さに位置決めされて臼孔(3a)内の空間が所定容積に設定され、充填ゾーンにおいてこの臼孔(3a)内に打錠末(10)が充填される。次いで、圧縮ゾーンにおいて上杵(4)が上杵ガイドレール(8)に案内され下方へ移動して圧縮ローラに導かれ、上記打錠末(10)が圧縮されることにより打錠される。

その後、上杵ガイドレール(8)に案内されて上杵(4)が持ち上げられ、取り出しゾーンにおいて下杵(6)が下杵ガイドレール(9)により押し上げられ、臼孔(3a)から上記圧縮成型された錠剤が取り出される。

【0022】

次に、上記クロームドッペーNコーティングを施した杵の酸性薬物を含有する製剤に対する耐腐食性及び離型性を、従来の合金工具鋼、焼結金属および合金工

具鋼にコーティングを施した杵等と比較しながら説明する。

【0023】

【実施例】

従来の合金工具鋼からなる杵(以下SKS2)に上記の自体公知の手段に従ってクロームドッペーNコーティングを施して杵(以下単に実施例杵ともいう)を得た。

上記のクロームドッペーNコーティングを施した杵の腐食性をSKS2、焼結合金(以下アロイ)およびSKS2にコーティングを施した杵と比較した。結果は表1に示す通りであった。SKS2杵は保管(RH75%、室温、3日間)時に腐食を生じ、塩酸ピオグリタゾン(27.55%含有する打錠末(塩酸ピオグリタゾン33.06重量部、乳糖76.34重量部、ヒドロキシプロピルセルロース3.0重量部、カルボキシメチルセルロースカルシウム7.2重量部およびステアリン酸マグネシウム0.4重量部を混合して得た)との接触により腐食が大きく加速された。窒化チタン(以下、TiN)コーティング杵は打錠末との接触により部分的に腐食を生じた。一方、実施例杵、アロイ杵、クロムメッキ杵、窒化クロム(以下、CrN)コーティング杵は全く腐食されなかった。

【0024】

なお、比較に用いた杵は以下のものを使用した。

a) SKS2杵: 鉄を95%、クロムを1%、タングステンを1.5%、炭素を1%、ケイ素を0.35%、マンガン(0.8%、リンを0.03%、イオウを0.03%含む合金工具鋼で製造したもの。

b) アロイ杵: 耐腐食性に優れた焼結合金(特願平09-323123号)で製造したもの。

c) クロムメッキ杵、TiNコーティング杵およびCrNコーティング杵

: SKS2杵に公知手段に従ってそれぞれクロムメッキ、TiNコーティングおよびCrNコーティングを施して製造したもの。

【0025】



【表 1】

腐食条件	杵の腐食の発生状況					
	実施例杵	SKS2 杵	アロイ杵	クロムメッキ杵	TiN コーティング杵	CrN コーティング杵
保管時	なし	進行あり	なし	なし	なし	なし
打錠末との接触	なし	大	なし	なし	あり	なし

## 【0026】

次に上記の杵の離型性を打錠時に発生する杵の表面に打錠末が付着して錠剤表面に明瞭な刻印を形成しない錠剤(以下刻印不良)の発生状況にて評価した。上記の塩酸ピオグリタゾン27.55%含有する打錠末を用いて上記と同様の杵を対照に比較した。結果は表2に示す通りとなり、クロムメッキ杵、TiNコーティング杵およびCrNコーティング杵は打錠初期から刻印不良が発生し、打錠不可となったのに対し、実施例杵、SKS2 杵およびアロイ杵は打錠初期及び終期においても刻印不良の発生は認められなかった。

## 【0027】

【表 2】

打錠時点	刻印不良の発生状況					
	実施例杵	SKS2 杵	アロイ杵	クロムメッキ杵	TiN コーティング杵	CrN コーティング杵
初期	なし	なし	なし	あり	あり	あり
終期	なし	なし	なし	打錠不可	打錠不可	打錠不可

## 【0028】

表1、2より耐腐食性、離型性ともに満足するものはクロームドッペーNコーティング杵(実施例杵)とアロイ杵であることがわかった。ただし、アロイ杵については、長時間打錠した際に杵先に亀裂が入り強度面で杵への適用は困難であった。

なお、ダイヤモンドライクカーボン(DLC)、ニウロイ96処理等の他の表

面処理もSKS2杵に試みたが満足な結果を得ることができなかった。

【0029】

【発明の効果】

本発明の合金工具鋼にクロームドッペーNコーティングを施した杵は、酸性薬物を含有する製剤の打錠において、耐腐食性及び離型性に優れ安定した工業的生産に適した打錠を提供する。

---

【0030】

【図面の簡単な説明】

【図1】

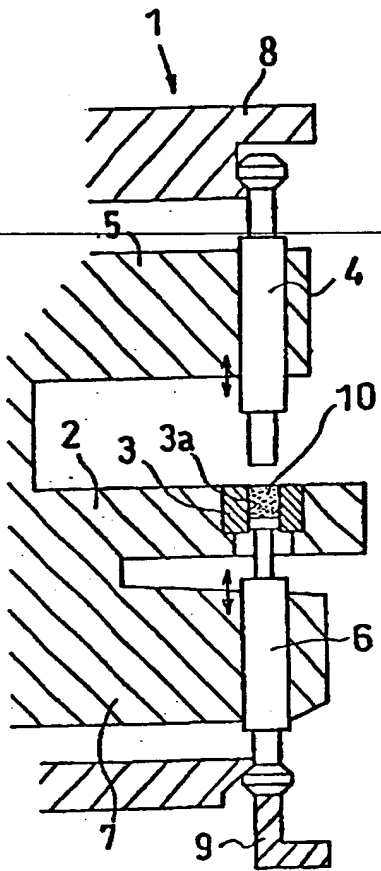
本発明の実施形態の杵を用いた、回転式打錠機の概略断面図である。

【符号の説明】

- 1 ..... 回転式打錠機、
- 2 ..... 回転盤、
- 3 ..... 臼、
- 3 a ..... 臼孔、
- 4 ..... 上杵、
- 5 ..... 上杵保持盤、
- 6 ..... 下杵、
- 7 ..... 下杵保持盤、
- 8 ..... 上杵ガイドレール、
- 9 ..... 下杵ガイドレール、
- 10 ..... 打錠末

【書類名】 図面

【図1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 酸性薬物を含有する錠剤を成型するための打錠機の杵として好適な、優れた耐腐食性と離型性を有する打錠用杵を提供する。

【解決手段】 杵にクロームドッペーNコーティング処理をする。

【選択図】 なし

---

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号                      [000002934]

---

1. 変更年月日    1992年 1月22日

    [変更理由]    住所変更

        住 所    大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

        氏 名    武田薬品工業株式会社